

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В СЛУЧАЯХ ДЕФЕКТОВ ПОКРОВНЫХ ТКАНЕЙ ГРУДИ

Романенков Н.С.¹, Мовчан К.Н.², Некрасов А.А.³, Яковенко О.И.², Гедгафов Р.М.², Кремлев Д.И.³

¹ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук», Санкт-Петербург, e-mail: nickrom@inbox.ru;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, e-mail: szgmu@list.ru;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, e-mail: gpmu@inbox.ru

Осложненное течение послеоперационного периода при выполнении реконструктивных хирургических вмешательств больным раком молочных желез в ряде случаев оказывается сопряженным с формированием обширных дефектов покровных тканей груди, сочетающихся с явлениями хирургической инфекции. Обнадеживающим направлением улучшения результатов устранения дефектов покровных тканей может считаться одновременное применение раневых покрытий, содержащих ионы серебра, и мазей, в состав которых входят антибактериальные препараты широкого спектра действия. Цель исследования: оценить возможности сочетанного применения современных ранозаживляющих лекарственных препаратов в случаях дефектов покровных тканей груди. Проанализированы данные о 60 пациентках, у которых после хирургической обработки гнойного очага сформировались дефекты мягких тканей грудной клетки разной площади. Возраст больных варьировал от 45 до 60 лет, в среднем – 53,5 и 52,5 лет в группе исследования (ГрИ) и контроля соответственно. Больным из ГрИ применяли комбинированную повязку, в состав которой входили мазь с офлоксацином и раневое покрытие с серебром. Для лечения пациенток из ГрС применяли мазь «Левомеколь». До эпителизации ран смена повязок осуществлялась через день. За 4 недели медиана площади раневых дефектов в ГрИ сократилась с 7,5 см² до 0,1 см², в то время как в ГрС медиана площади ран сократилась на 78%. При сравнении показателей уменьшения медиан площади раневых дефектов в ГрИ и ГрС констатированы статистически значимые отличия в этих параметрах, рассчитанных через 1, 2, 3 и 4 недели наблюдения. Сочетанное применение мази, содержащей антибактериальный препарат широкого спектра действия, и серебросодержащего раневого покрытия позитивно влияет на темпы эпителизации раневых дефектов, в том числе при лечении пациенток, перенесших реконструктивные операции на молочных железах.

Ключевые слова: дефекты мягких тканей, раневой процесс, инфицированные раны, раневое покрытие, инфекция в области хирургического вмешательства.

RESULTS OF STUDY OF THE EFFICIENCY OF THE COMBINED USE OF MODERN WOUND-HEALING MEDICATIONS IN CASES OF BREAST COVERING TISSUES DEFECTS

Romanenkov N.S.¹, Movchan K.N.², Nekrasov A.A.³, Yakovenko O.I.², Gedgafov R.M.², Kremlev D.I.³

¹FSBHI «St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences» e-mail: nickrom@inbox.ru;

²FSBEI HE «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov», Saint-Petersburg, e-mail: szgmu@list.ru;

³FSBEI HE «Saint-Petersburg State Pediatric Medical University», Saint-Petersburg, e-mail: gpmu@inbox.ru

Complications after reconstructive surgeries in patients with breast cancer in some cases are associated with the extensive soft tissue defects formation and surgical site infection. An encouraging direction for improving the results of soft tissue defects healing can be considered the simultaneous use of wound dressings containing silver ions and ointments with broad-spectrum antibacterial drugs. Purpose of the study: evaluate the possibilities of combined use of modern wound-healing drugs in cases of chest soft tissue defects. Analyzed data on 60 patients with chest soft tissue defects. The average age of patients was 53.5 and 52.5 yr. in the study group (SG) and control, respectively. Patients from SG treated with dressing, which included an ointment with ofloxacin and a wound dressing with silver. Levomekol ointment was used to treat patients from CG. Before epithelialization of wounds, dressings were changed every other day. For 4 weeks, the median area of wound defects in SG decreased from 7.5 cm² to 0.1 cm², while in CG the median area of wounds decreased by 78%. When comparing the indicators of the decrease in the median area of wound defects in SG and CG, statistically significant differences were found in

these parameters, calculated after 1, 2, 3, and 4 weeks of observation. The combined use of an ointment containing a broad-spectrum antibacterial drug and a silver-containing wound dressing positively affects the epithelialization of wounds, including in the treatment of patients who underwent reconstructive surgery on the mammary glands.

Keywords: soft tissue defects, wound process, infected wounds, wound dressing, surgical site infection.

Осложненное течение послеоперационного периода при выполнении реконструктивных хирургических вмешательств (ХргВм) больным раком молочных желез, перенесшим мастэктомию, в ряде случаев оказывается сопряженным с формированием обширных дефектов покровных тканей груди, сочетающихся с явлениями хирургической инфекции. Аналогичные изменения происходят и в случаях формирования у пациенток инфицированных ран под воздействием других этиологических факторов. Применение раневых покрытий – базисный компонент устранения дефектов покровных тканей, обусловленных разными причинами [1; 2]. В настоящее время специалистами уже разработаны и продолжают модифицироваться не только универсальные покрытия, используемые в зонах раневых дефектов с целью сокращения сроков их эпителизации, но и рассматриваются варианты комбинированного применения препаратов для повышения эффективности оказания медицинской помощи больным [2].

В ряде клинических ситуаций изолированное топическое применение сугубо антибактериальных средств оказывается недостаточным [3]. В этом плане обнадеживающим направлением в поиске путей улучшения результатов устранения дефектов покровных тканей может считаться сочетанное применение раневых покрытий, содержащих ионы серебра и мазей, в состав которых входят антибактериальные препараты широкого спектра противомикробной активности [4].

Цель исследования: оценить возможности сочетанного применения современных ранозаживляющих лекарственных препаратов в случаях дефектов покровных тканей груди.

Материал и методы исследования. В 2020–2022 гг. в Санкт-Петербургской клинической больнице Российской академии наук (СПб КЛБ РАН) проведено проспективное исследование, соответствующее требованиям к проведению подобных работ и направленное на оценку результатов применения сочетания лекарственных препаратов для топического воздействия, содержащих антибиотик широкого спектра действия, относящийся к группе фторхинолонов (офлоксацин), и раневого покрытия с серебром, одобренное локальным этическим комитетом.

При проведении исследования проанализированы данные о 60 пациентках, у которых после хирургической обработки гнойного очага сформировались дефекты мягких тканей грудной клетки разной площади. Случайным образом среди пациенток сформированы группа исследования (ГрИ) и группа сравнения (ГрС) численностью по 30 человек. Возраст больных,

данные о которых оценены при проведении исследования, варьировал от 45 до 60 лет, в среднем составил 53,5 и 52,5 лет в ГрИ и ГрС соответственно (СО – 6,7). В состав групп в том числе включены пациентки, у которых проведение плановых реконструктивных ХргВм на молочных железах в послеоперационном периоде оказалось сопряжено с осложнениями (рис. 1).

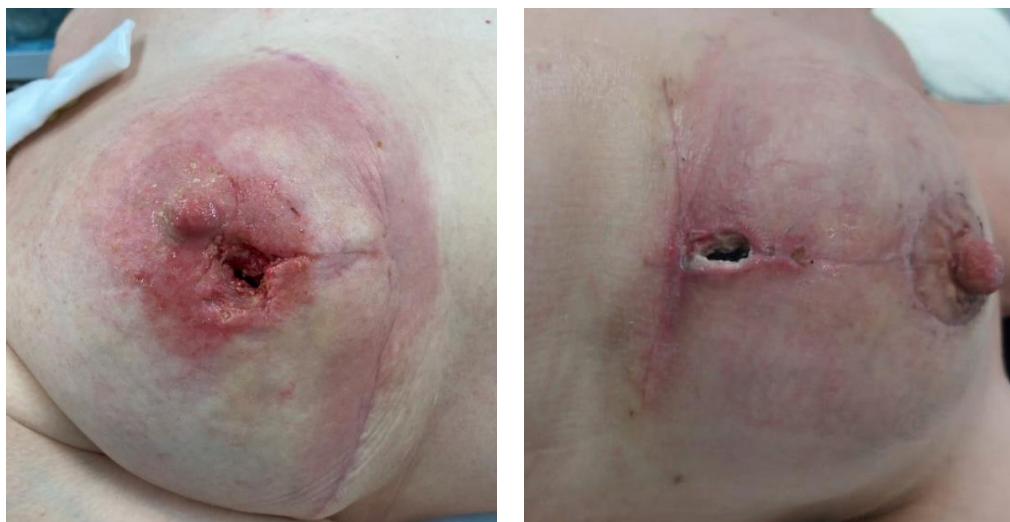


Рис. 1. Вид раневых дефектов молочных желез пациенток, сведения о которых анализировались при проведении исследования

Хирургическую санацию очага инфекции с некрэтомией осуществляли под местной инфильтрационной анестезией 0,5% раствором лидокаина. В день ХргВм рана туго тампонировалась марлевой турундой, смоченной 0,05% водным раствором хлоргексидина. На вторые сутки после санации очага хирургической инфекции и некрэтомии больным из ГрИ после обработки раны применяли комбинированную повязку, в состав которой входили противомикробные вещества местного действия: мазь с офлоксацином – Офломелид (ОАО «Синтез», Россия) и раневое покрытие с серебром – Atrauman Ag (Paul Hartman, Германия). Методика формирования повязки представлена на рисунке 2.

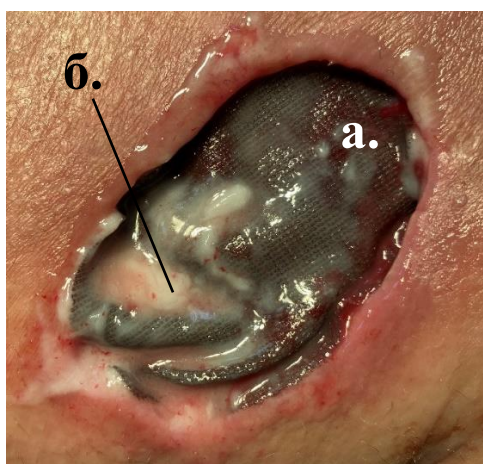


Рис. 2. Вид раны пациентки из ГрИ. Раневой дефект укрыт покрытием, содержащим ионы серебра (а), нанесена мазь с офлоксацином (б)

Для лечения пациенток из ГрС применяли мазь «Левомеколь» (АО «Нижфарм», Россия). В дальнейшем до эпителизации ран смена повязок осуществлялась через день.

Площадь ран оценивали посредством расчета площади эллипса. Для этого использовали по формулу: $S=\pi \times R \times r$, где R – длина большой полуоси (см), r – длина малой полуоси (см). Измерение площади раневых дефектов осуществляли через 1, 2, 3 и 4 недели от начала хирургического лечения. Статистический анализ полученных данных осуществлен посредством компьютерной программы Statistica 12 (ТІВСО, США). Для сравнения двух групп данных применен критерий Мана – Уитни. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Проанализированы сведения о результатах лечения 60 пациенток (ГрИ и ГрС, по 30 клинических наблюдений соответственно) СПб КЛБ РАН в 2020–2022 гг. по поводу раневых дефектов грудной клетки.

На первоначальных сроках наблюдения отличия в группах исследования и контроля в отношении площади раневых дефектов отсутствовали, что позволяет считать группы сопоставимыми, $p=0,381$ (табл.).

Показатели площади раневых дефектов груди в группах исследования с учетом сроков наблюдения

Сроки наблюдения, недели	Параметры площади дефектов, см ² в группах		p*
	исследования, n=30	сравнения, n=30	
0	7,5	7,6	0,381
1	4,8	5,6	0,015
2	2,6	3,8	0,003
3	1	1,8	0,01
4	0,1	1,1	0,008

* Критерий Манна – Уитни, отличия статистически значимы при $p < 0,05$.

С течением времени, по мере очищения и завершения явлений воспалительного процесса, площадь ран уменьшалась (рис. 3).



а)



б)

Рис. 3. Вид раневых дефектов в области молочных желез на 2-е сутки (а) и через 2 недели (б) от начала хирургического лечения

За 4 недели от начала лечения медиана площади раневых дефектов в ГрИ сократилась с $7,5 \text{ см}^2$ до $0,1 \text{ см}^2$, что интерпретировано как устранение раны с ее заживлением вторичным натяжением. В то же время в ГрС медиана площади ран сократилась на 78%, что в количественном отношении выражалось как $7,6 \text{ см}^2$ на этапе начала лечения и $1,1 \text{ см}^2$ на завершающем этапе.

При сравнении показателей уменьшения медиан площади раневых дефектов в ГрИ и ГрС констатированы статистически значимые отличия в этих параметрах, рассчитанных через 1, 2, 3 и 4 недели наблюдения, что в числовом выражении составило $0,8$; $1,2$; $0,8$ и $1,0 \text{ см}^2$ соответственно.

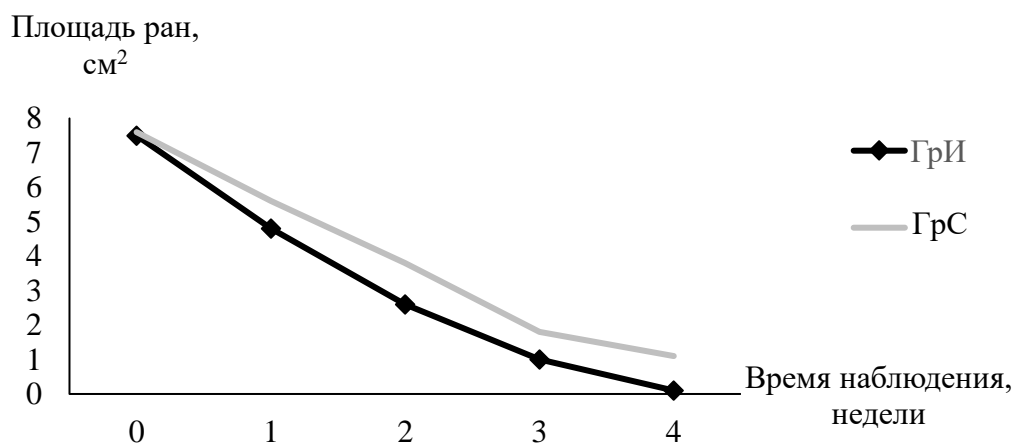


Рис. 4. Распределение площади раневых дефектов у пациенток ГрИ и ГрС с учетом времени наблюдения

Оказание медицинской помощи больным с дефектами покровных тканей – длительный и сложный процесс. Ключевым патофизиологическим процессом, характеризующим хронические раневые дефекты, считается чрезмерное воспаление, способствующее продолжению разрушения тканей в области раны. В хронических ранах выявляется большое количество клеток Лангерганса, нейтрофилов, провоспалительных макрофагов, а также протеаз, определяющих степень тяжести клинических проявлений язвы [5]. Длительному заживлению дефектов кожи способствует не только повышенная инфильтрация раны специфическими субпопуляциями клеток иммунной системы, но и нарушение их функций [6]. Например, нейтрофилы чрезмерно подвержены нетозу (формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек), в связи с чем оказывают цитотоксическое действие, препятствуя физиологической эпителизации ран [7]. В эксперименте у лабораторных животных с сахарным диабетом (СД) нейтрофилы оказываются более устойчивыми к апоптозу и менее эффективно удаляются макрофагами, что способствует увеличению их популяции в хронических ранах. Макрофаги больных СД также характеризуются нарушениями эффероцитоза апоптотических клеток, фагоцитоза бактерий, а также обладают пониженной способностью к переходу в противовоспалительное состояние [8]. Даже в неповрежденной коже больных СД содержится больше тучных клеток и провоспалительных макрофагов, чем у здоровых людей.

В комплексе эти особенности иммунных клеток, выявляемые в хронических ранах, не только препятствуют смене фазы воспаления на пролиферацию, но и значительно снижают резистентность тканей в области раневого дефекта к инфекции. Пролонгация фазы воспаления также может обуславливаться персистирующей раневой инфекцией, поддерживая рану в непрерывном цикле инфекции, воспаления, являясь причиной отсутствия эпителизации.

В последние годы в качестве основной причины формирования хронических ран рассматривается персистирование инфекции в области дефекта кожного покрова. В хронических ранах часто выявляются *St. aureus* и *P. aeruginosa* [9]. Эти бактерии нередко формируют полимикробные биопленки, резистентные ко многим антибактериальным препаратам и реакциям иммунной системы пациента [10]. Критическая колонизация раны происходит в результате неадекватной функции иммунных клеток больных, гипоперфузии и персистирующей открытой раны.

Несомненно, что оказание медицинской помощи пациентам с дефектами покровных тканей должно предусматривать успешную борьбу с инфекцией посредством адекватной санации раны на фоне применения современных раневых покрытий с учетом стадии раневого процесса. Поэтому разработка и внедрение в повседневную практику использования современных раневых покрытий – неотъемлемая часть совершенствования технологий оказания медицинской помощи больным с длительнонезаживающими дефектами покровных

тканей [11; 12]. В настоящее время проводятся многочисленные исследования по экспериментальному обоснованию эффективности применения раневых покрытий, способствующих скорейшей эпителизации дефектов тканей, обеспечивающих формирование влажной среды в ране и удаление излишков экссудата с поддержанием в раневой среде оптимальной температуры [1; 13].

Вариантов раневых покрытий множество. Все они имеют достоинства и недостатки. Однако считается, что так называемая идеальная повязка оказывается биосовместимой, полупроницаемой для воды и кислорода, не препятствует процессам обновления тканей, обладает гипоаллергенными свойствами, не вызывая дополнительной травмы раневой поверхности при перевязке [2].

При лечении ран в течение длительного времени используется серебро, остающееся распространенным компонентом перевязочных средств и раневых покрытий и в настоящее время. Достижения в использовании серебра для заживления ран были сосредоточены на обеспечении его длительного высвобождения в достаточно высоких концентрациях, чтобы сохранить эффективность. С учетом этого разработаны повязки с нанокристаллическим серебром. Также существуют многочисленные лекарственные формы для его местного применения, в том числе комбинированные, содержащие антибактериальные препараты. Ряд авторов приводит данные об эффективности сочетанного топического применения частиц серебра и антибактериальных препаратов широкого спектра действия, что способствовало скорейшему очищению раны и ее эпителизации [14].

В целом перспективы топического сочетанного применения повязок, содержащих ионы серебра и антибактериальные препараты широкого спектра действия, существуют.

Заключение. В ходе проведенного исследования, основываясь на оценке изменения медиан площади дефектов покровных тканей груди, можно полагать, что сочетанное применение мази, в состав которой входит антибактериальный препарат широкого спектра действия, и серебросодержащего раневого покрытия оказывает позитивное влияние на ускорение темпов эпителизации раневых дефектов, в том числе при осложненном течении послеоперационного периода у пациенток, перенесших реконструктивные ХргВм на МолЖ. Результаты клинико-экспериментального изыскания могут быть масштабно использованы в плане реализации усилий, направленных на ускорение заживления раневых дефектов в случаях оказания МедП пациенткам с инфицированными ранами груди разной этиологии, в частности при осложнениях реконструктивных операций у больных, подвергшихся мастэктомии по поводу рака молочных желез.

Список литературы

1. Alven S., Aderibigbe B.A. Hyaluronic Acid-Based Scaffolds as Potential Bioactive Wound Dressings // *Polymers*. 2021. Vol. 13, Is. 13. P. 2102. DOI: 10.3390/polym13132102.
2. Negut I., Grumezescu V., Grumezescu A.M. Treatment Strategies for Infected Wounds // *Molecules*. 2018. Vol. 23, Is. 9. P. 2392. DOI: 10.3390/molecules23092392.
3. Rezvani G.E., Khalili S., Nouri K.S., Esmaeely N.R., Ramakrishna S. Wound dressings: Current advances and future directions // *Journal of Applied Polymer Science*. 2019. Vol. 136, Is. 27. P. 47738. DOI: 10.1002/app.47738.
4. Dabiri G., Damstetter E., Phillips T. Choosing a Wound Dressing Based on Common Wound Characteristics // *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2016. Vol. 5, Is. 1. P. 32-41. DOI: 10.1089/wound.2014.0586.
5. Wilkinson H.N., Hardman M.J. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes // *Open Biol*. 2020. Vol. 10, Is. 9. P. 200-223. DOI: 10.1098/rsob.200223.
6. Wetzler C., Kämpfer H., Stallmeyer B., Pfeilschifter J., Frank S. Large and sustained induction of chemokines during impaired wound healing in the genetically diabetic mouse: prolonged persistence of neutrophils and macrophages during the late phase of repair // *J. Invest Dermatol*. 2000. Vol. 115, Is. 2. P. 245-253. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00029.x.
7. Rada B. Neutrophil Extracellular Traps // *Methods Mol Biol*. 2019. Is. 1982. P. 517-528. DOI: 10.1007/978-1-4939-9424-3_31.
8. Aitcheson S.M., Frentiu F.D., Hurn S.E., Edwards K., Murray R.Z. Skin Wound Healing: Normal Macrophage Function and Macrophage Dysfunction in Diabetic Wounds // *Molecules*. 2021. Vol. 26, Is. 16. P. 4917. DOI: 10.3390/molecules26164917.
9. Wilkinson H.N., Hardman M.J. Senescence in Wound Repair: Emerging Strategies to Target Chronic Healing Wounds // *Front Cell Dev Biol*. 2020. Is. 8. P. 773. DOI: 10.3389/fcell.2020.00773.
10. Thaarup I.C., Iversen A.K.S., Lichtenberg M., Bjarnsholt T., Jakobsen T.H. Biofilm Survival Strategies in Chronic Wounds // *Microorganisms*. 2022. Vol. 10, Is. 4. P. 775. DOI: 10.3390/microorganisms10040775.
11. Razyieva K., Kim Y., Zharkinbekov Z., Kassymbek K., Jimi S., Saparov A. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing // *Biomolecules*. 2021. Vol. 11, Is. 5. P. 700. DOI: 10.3390/biom11050700.
12. Maheswary T., Nurul A.A., Fauzi M.B. The Insights of Microbes' Roles in Wound Healing: A Comprehensive Review // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13, Is. 7. P. 981. DOI: 10.3390/pharmaceutics13070981.

13. Wiwatwongwana F., Surin P. In Vitro Degradation of Gelatin/carboxymethylcellulose Scaffolds for Skin Tissue Regeneration // Chemical Engineering Transactions. 2019. Vol. 74. P. 1555-1560. DOI: 10.3303/CET1974260.
14. Ndlovu S.P., Fonkui T.Y., Ndinteh D.T., Aderibigbe B.A. Dissolvable wound dressing loaded with silver nanoparticles together with ampicillin and ciprofloxacin // Ther Deliv. 2022. Vol. 13, Is. 5. P. 295-311. DOI: 10.4155/tde-2021-0087.